

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 78100118.5

Anmeldetag: 08.06.78

Int. Cl.²: **C 07 D 307/80, C 07 D 209/12, C 07 D 333/56, A 61 K 31/34, A 61 K 31/38, A 61 K 31/40**

Priorität: 21.06.77 DE 2727802

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.01.79 Patentblatt 79/1

Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB NL SE

Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,**
Postfach 80 03 20,
D-6230 Frankfurt/Main 20 (DE)

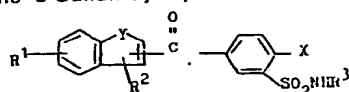
Erfinder: **Lang, Hans Jochen, Dr.,**
Rüdesheimer Strasse 7,
D-6238 Hofheim am Taunus (DE)

Erfinder: **Musil, Josef, Dr.,**
Keltenring 45,
D-7815 Kirchzarten-Burg (DE)

Erfinder: **Muschaweck, Roman, Dr.,**
Heimchenweg 39,
D-6000 Frankfurt/Main (DE)

Sulfamoyl-Arylketone und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

Heterocyclische 3-Sulfamoylarylketone, der allgemeinen Formel



worin R¹ Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Methoxy oder Aethoxy, R² und R³ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, X ein Halogenatom, Methyl oder Trifluormethyl und Y Sauerstoff, Schwefel oder NR⁴ bedeuten, wobei R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht, mit urikosurischer, hypourikämischer und salidiuretischer Wirkung und ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten.

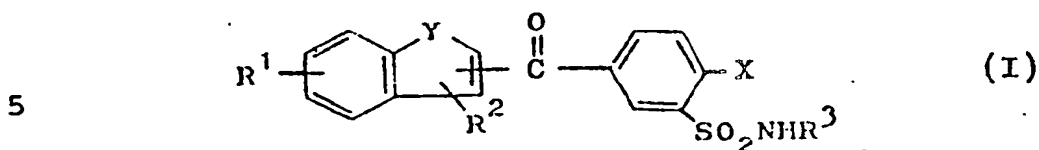
EP 0 000 128 A1

- 1 -

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 77/F 128 Dr.Hg/hka

Sulfamoyl-Arylketone und Verfahren zu ihrer Herstellung
sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I

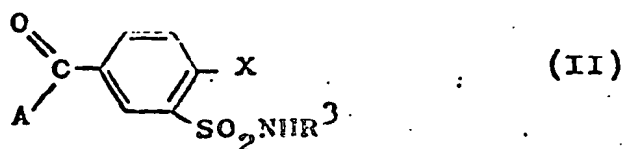


10 worin R^1 Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atome
Methoxy oder Äthoxy, R^2 und R^3 gleich oder verschieden
sein können und Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-
15 Atomen bedeutet, X ein Halogenatom, Methyl oder Tri-
fluormethyl und Y Sauerstoff, Schwefel oder NR^4 bedeuten
wobei R^4 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atome
steht.

15

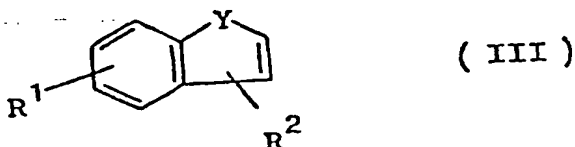
Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur
Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch
gekennzeichnet ist, dass man

20 a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



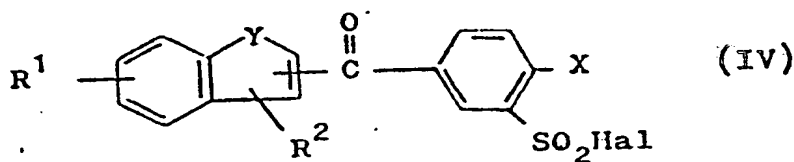
25

worin R^3 und X die angegebene Bedeutung besitzen und A für Halogen, Acyloxy, Hydroxy oder $N(R)_2$ steht, wobei R Wasserstoff, niederes Alkyl oder Phenyl ist, mit einer heterocyclischen Verbindung der allgemeinen Formel III



worin R^1 , R^2 und Y die angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer Lewis-Säure oder einer Protonensäure umgesetzt,

b) Verbindungen der allgemeinen Formel IV

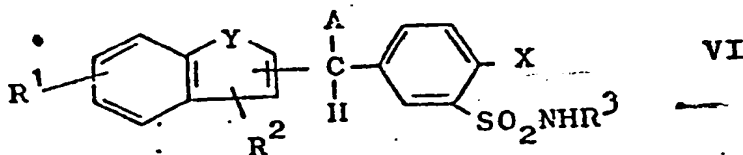


mit einem Amin der allgemeinen Formel V



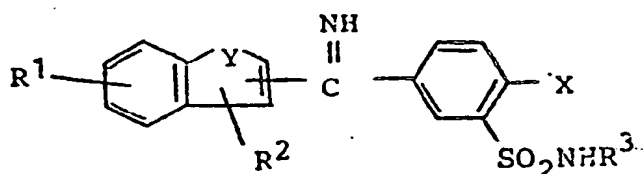
umsetzt, wobei R^1 bis R^3 , X und Y die angegebene Bedeutung besitzen und Hal für Halogen steht,

c) Verbindungen der allgemeinen Formel VI



worin R^1 bis R^3 , A, X und Y die angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Oxidationsmittel behandelt,

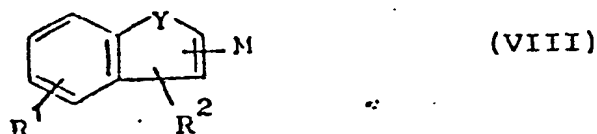
d) Verbindungen der allgemeinen Formel VII



5 worin R^1 bis R^3 , X und Y die obige Bedeutung haben, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze der Hydrolyse unterwirft,

e) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

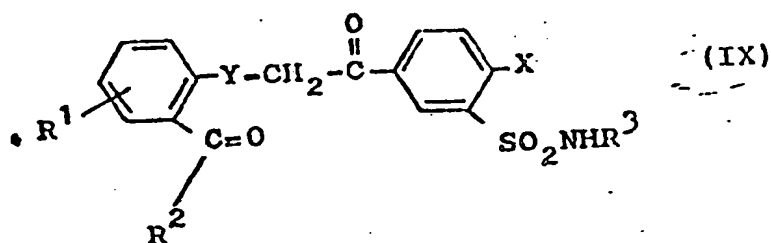
10



15 worin R^1 bis R^2 die angegebene Bedeutung besitzen, M für Li, Mg Hal, Cd Hal, Hg Hal oder $HgOCOCH_3$ steht, Y neben der angegebenen Bedeutung auch diejenige von NM besitzen kann, mit Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt, worin A neben der angegebenen Bedeutung
20 auch für einen 2-Mercaptopyridylrest stehen kann, oder

f) Verbindungen der allgemeinen Formel IX

25



30

cyclisiert

und gegebenenfalls die nach a) - f) erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der R^3 für Wasserstoff steht, anschließend alkyliert.

35

Die Alkylreste für R^1 bis R^4 können geradkettig oder verzweigt sein.

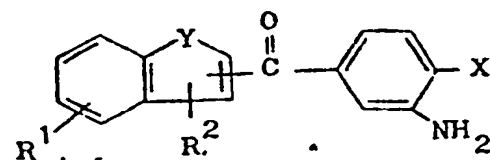
Die unter a) bezeichnete Verfahrensweise wird so ausgeführt, dass man Verbindungen II mit den Verbindungen III bevorzugt im molaren Verhältnis 1 : 1 umsetzt, wobei die Reaktionsdurchführung hinsichtlich Katalysator, Reaktions-
5 temperatur, Reaktionsdauer, Lösungsmittel und Aufarbeitung gemäss der Vorschrift für vergleichbare Beispiele z.B. nach Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", 4. Auflage, Band 7/2 a, Seiten 15 - 375 (1973), erfolgt.

- 10 Wenn A für Hal oder Acyloxy steht, haben sich unter den für Friedel-Crafts-Reaktionen verwendeten Lösungsmitteln neben den in der Literatur beschriebenen üblichen Lösungsmitteln u.a. halogensubstituierte Benzolderivate, wie z.B. Fluor-, Difluor-, Chlor- oder Dichlorbenzol als besonders geeignet erwiesen. Als Friedel-Krafts-Katalysatoren, die sowohl Lewis-Säuren wie Protonensäuren umfassen, kommen
15 bevorzugt Aluminiumchlorid, Zinn- und Titan-tetrachlorid zur Anwendung, wobei jedoch auch andere Katalysatoren, wie beispielsweise HF, BF₃, ZnCl₂, GaCl₃, J₂ verwendet werden können. Als Protonensäuren kommen z.B. HF, HClO₄ oder Polyphosphorsäure in Betracht. Insbesondere
20 bei Anwendung von Aluminiumchlorid wie auch bei den anderen Katalysatoren muss berücksichtigt werden, dass die Sulfamoylfunktion mindestens 1 Mol AlCl₃ bzw. Lewis-Säure infolge Komplexbildung desaktiviert, also ein Überschuss von mindestens 2 Mol an Lewis-Säure eingesetzt wird.
- 25 Wenn A für Hydroxy steht, verwendet man bevorzugt Aluminiumchlorid, Zinkchlorid, Bortrifluorid, aber auch Fluorwasserstoff und Perchlorsäure, sowie Polyphosphorsäure oder Phosphoroxychlorid als Katalysatoren, dagegen wird POCl₃ als katalysierende Lewis-Säure insbesondere bei Umsetzungen
30 von III mit den Säureamid-Derivaten der Formel II, bei denen Y für -NR₂ steht, vorteilhaft verwendet.

Nach Verfahrensweise b) bringt man Sulfochloride der Formel IV mit Ammoniak oder einem Amin in an sich bekannter
35 Weise zur Reaktion, vergl. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", 4. Auflage, Band 9 (1955), Seiten 605-627.

Als Reaktionsmedien erwiesen sich polare Lösungsmittel, wie Wasser, niedere Alkohole mit 1 bis 5 C-Atomen, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylacetamid, Mono-, Di- oder Tri-äthylenglykoldimethyläther als besonders geeignet, wobei man die Reaktion zwischen 0 und 100° C, bevorzugt zwischen 10 und 50° C durchführt. Die Reaktionsdauer liegt zwischen 1/2 und 70 Stunden, bevorzugt bei 4 bis 14 Stunden.

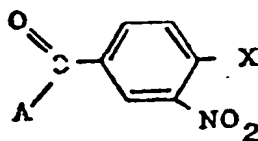
Die Sulfochloride der Formel IV können in an sich bekannter Weise auf verschiedenen Wegen erhalten werden. Bevorzugt erhält man sie durch Meerwein-Reaktion (Chem. Ber. 90, 841 (1957)) aus den Aminoderivaten der Formel X



X

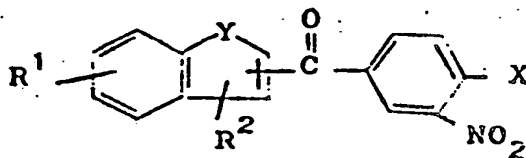
worin die Substituenten die angegebene Bedeutung haben.

Die Verbindungen der Formel X werden beispielsweise aus Verbindungen XI



XI

worin X und A die angegebene Bedeutung besitzen, durch eine der Verfahrensweise a) analoge Reaktion mit Verbindungen III und anschliessender Reduktion der Nitroverbindung XII



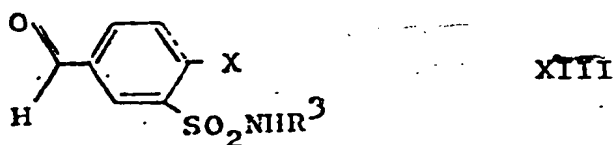
XII

dargestellt.

Gemäss Verfahrensweise c) werden Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit einem Oxidationsmittel in die Verbindungen der Formel I übergeführt. Es eignen sich sowohl organische wie auch anorganische Oxidationsmittel wie beispielsweise Salze und Komplexverbindungen des Fe^{+3} , Nickelperoxid, Kaliumpermanganat, Chrom-VI-Verbindungen, Kupfer-II-salze, Halogen, Stickoxide wie N_2O_3 in situ oder NO_2 , HNO_3 , Sauerstoff, anorganische und organische Peroxoverbindungen wie H_2O_2 , Benzoper- und m-Chlorbenzopersäure, N-Chlor- und N-Brom-succinimid, Dimethylsulfoxid, aliphatische Nitroverbindungen, Ketone in Gegenwart eines Aluminiumalkoholates im Sinne einer Oppenauer-Oxidation. Hierbei hält man sich in Durchführung und Aufarbeitung an vergleichbare, in der Literatur erwähnte Beispiele, z.B. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", 4. Auflage, Band 4/1 b, (1975), Seiten 425, 465, 673, 901, und Band 7/2 a, (1973), Seiten 677 - 788. Wenn A eine OH-Gruppe bedeutet, hat sich als mildes und besonders geeignetes Oxidationsmittel aktives Mangan-IV-oxid erwiesen (vergl. z.B. A. J. Fatiadi, Synthesis 1976, 65; DE-OS 2 436 263), wobei man als Lösungsmittel vorzugsweise Acetonitril oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachloräthan verwendet und die Reaktion bei Temperaturen zwischen 0° und 40°C , vorzugsweise zwischen 20° und 30°C , über eine Dauer von 6 bis 60 Stunden durchführt.

Zu den Verbindungen VI mit $\text{A} = \text{OH}$ gelangt man in üblicher Weise z.B. durch Addition eines Aldehyds der allgemeinen Formel XIII

30



35 an Verbindungen der allgemeinen Formel III oder VIII.

Bei der Oxidation von Verbindungen VI, worin A Acyloxy be-

deutet, wendet man bevorzugt Chromsäure an, vergl. Org. Synth. 42, 79 (1962). Wenn A für Halogen steht, verwendet man neben Chromsäure bzw. Natriumbichromat im sauren Medium bevorzugt Dimethylsulfoxid, die Oxide tertiärer Amine wie z.B. Pyridin-N-oxid oder Trimethylaminoxid und aliphatische Nitroverbindungen wie z.B. 2-Nitropropan. Die Verbindungen VI, worin A für $N(R)_2$ steht, werden bevorzugt in die Verbindungen I übergeführt, vergl. Org. Prep. Process Int. 8, 33 (1976); J. Am. Chem. Soc. 97, 5927 (1975).

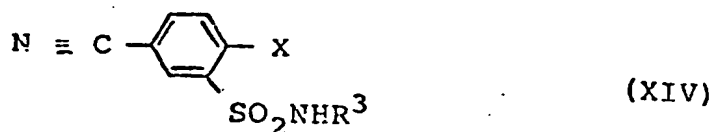
10

Man erhält die Verbindungen VI, worin A Halogen oder Acyloxy bedeutet, z.B. aus den entsprechenden Verbindungen mit A = OH durch Acylierung oder Chlorierung, wenn A eine $N(R)_2$ -Gruppe bedeutet, beispielsweise aus den entsprechenden Verbindungen mit A = Halogen durch Umsetzung mit Aminen in üblicher Weise.

15

Gemäss Verfahrensweise d) werden Ketimine der Formel VII, die auch in Form ihrer Säureadditionssalze vorliegen können, hydrolysiert. Zur Herstellung der Verbindungen der Formel VII bringt man die Nitrile der Formel XIV

20



25

mit den Verbindungen der Formel III im Sinne einer Houben-Hoesch-Reaktion zur Umsetzung, vergl. Organic Reactions 5, 387 (1949). Dabei werden die beiden Reaktionspartner vorzugsweise im molaren Verhältnis 1 : 1 in einem inerten polaren und möglichst wasserfreien organischen Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Eisessig, Dioxan, einem Halogenbenzol unter Bevorzugung von Chlorbenzol, zur Reaktion gebracht, vorteilhaft unter Verwendung von Mono-, Di- oder Triäthylenglykoldimethyl- oder diäthyläther als Lösungsmittel. In das Reaktionsgemisch leitet man über einen Zeitraum von 2 bis 20 Stunden

30

35

einen trockenen Strom HCl-Gas bis zur Sättigung ein, bei Temperaturen zwischen -30° und $+40^{\circ}$ C, vorteilhaft zwischen -5° und $+15^{\circ}$ C. Anschliessend lässt man vorteilhaft das Gemisch 1 bis 3 Tage bei -5° bis $+15^{\circ}$ C stehen. Es kann
5 auch in Gegenwart einer zusätzlichen Lewis-Säure, wie insbesondere wasserfreiem Zink- oder Aluminiumchlorid, gearbeitet werden.

10 Um Verunreinigungen abzutrennen, empfiehlt es sich, die intermediär entstehenden Ketimin-hydrochloride der Formel VII zu isolieren, obwohl prinzipiell auch eine Hydrolyse ohne weitere Isolierungs- und Reinigungsoperationen möglich ist. Die Ketimin-hydrochloride werden durch Zusatz eines weniger polaren Lösungsmittels durch Ausfällung erhalten,
15 insbesondere durch Diisopropyläther, Äther, aber auch Essigsäureniederalkylester, Aceton sowie Gemische der angegebenen Lösungsmittel mit Petroläther oder Cyclohexan.

20 Die Hydrolyse des Ketimin-hydrochlorides kann sowohl im alkalischen wie sauren Medium durchgeführt werden, wobei man die Verbindungen VII in Wasser oder Äthanol-Wassergemischen gegebenenfalls in Gegenwart geringer Mengen an Ammoniak, Natronlauge, Calciumcarbonat, verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure erhitzt und das sich bildende
25 Keton abfiltriert oder nach Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, bevorzugt mit Essigester, isoliert.

30 Die Ketimine der Formel VII können auch durch Umsetzung von Verbindungen der Formel VIII mit den Nitrilen der Formel XIV nach der Methode von Blaise, vergl. Houben-Weyl, 4. Aufl., Band 7/2 a, Seite 603 (1973), erhalten werden.

35 Als Lösungsmittel verwendet man die für metallorganische Reaktionen üblichen inerten und wasserfreien Lösungsmittel, bevorzugt Äther wie Diäthyläther, Dibutyläther, besonders vorteilhaft aber Tetrahydrofuran oder Mono-, Di-, Tri-

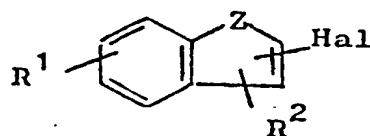
Äthylenglykoldimethyl- oder -diäthyläther. Auch inerte aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol können verwendet werden. Pro Mol XIV müssen, wenn R^3 nicht Wasserstoff bedeutet, mindestens 2, bei $R^3 = H$ mindestens 3 Mol der Verbindungen VIII eingesetzt werden. Man arbeitet bevorzugt zwischen 30° und 130° C, zwischen 3 und 50 Stunden, meist wird das Reaktionsgemisch nach 10 bis 24stündigem Rühren durch Zersetzung mit Wasser aufgearbeitet. Die dabei erhaltenen Imine werden im sauren oder basischen Milieu in die Verbindungen der Formel I durch Hydrolyse überführt.

Gemäss Verfahrensweise e) bringt man Verbindungen der allgemeinen Formel II mit metallorganischen Verbindungen VI zur Reaktion, wobei insbesondere die entsprechende Lithium- und Magnesium-organischen Verbindungen eingesetzt werden. Bei dieser Verfahrensweise kann A in den Verbindungen der Formel II auch den Mercaptopyridylrest bedeuten, vergl. Bull. Chem. Soc. Japan 47, 1777 (1974).

Dabei verwendet man pro Mol der Verbindungen II etwa 2 bis 2,5 Mole der Verbindung VIII, wenn R^3 nicht für Wasserstoff steht, und etwa 3 bis 3,5 Mole VIII, wenn R^3 Wasserstoff bedeutet. Die Umsetzung wird in einem für metallorganische Reaktionen üblichen inerten und wasserfreien Lösungsmittel, vorzugsweise in Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder in einem Mono-, Di- oder Triäthylenglykoldimethyl- oder -diäthyläther durchgeführt, bevorzugt bei Temperaturen zwischen -100° und +100° C. Nach Beendigung der Umsetzung werden die Reaktionsprodukte in üblicher Weise hydrolysiert, indem man beispielsweise das Reaktionsgemisch bei Temperaturen zwischen -5° und +20° C unter Aufrechterhaltung eines pH-Bereiches von 6 bis 11 in eine wässrige gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung einträgt.

Die in Verfahrensweise e) bevorzugt verwendeten Verbindungen der Formel VIII mit $M = Li$ oder Mg Hal gewinnt man da

durch, dass man auf Halogenverbindungen der Formel XIV



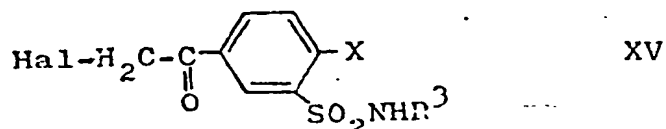
XIV

5

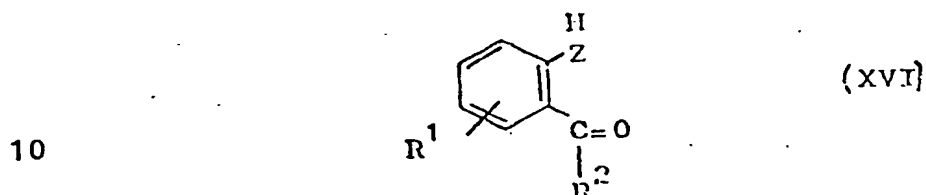
oder auf Verbindungen III das Metall M oder besonders vor-
 teilhaft metallorganische Verbindungen R - M mit M = Mg Hal
 oder Li in bekannter Weise zur Einwirkung bringt (Houben-
 10 Weyl, 4. Auflage, Band XIII/1 (1970), Seiten 93 - 157, und
 Band XIII/2 a (1973), Seiten 54 - 152).

Gemäss Verfahrensweise f) werden Verbindungen der allge-
 meinen Formel IX unter üblichen Bedingungen cyclisiert
 15 (siehe z.B. Advances Het. Chem., Band 18, Seite 338 (1975),
 oder Band 11, Seite 178 (1970). Die Cyclokondensation
 kann sowohl sauer wie alkalisch katalysiert werden; letz-
 teres ist bevorzugt. Man arbeitet vorteilhaft mit den Al-
 kalisalzen schwacher Säuren, beispielsweise mit dem Salz
 20 einer schwachen organischen Säure wie Natrium- oder Kalium-
 acetat in Eisessig als geeignetem Lösungsmittel, oder mit
 Natrium- bzw. Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumalkoho-
 laten wie Äthylat oder Methylat sowie mit Metallhydroxiden
 z.B. NaOH oder KOH in einem geeigneten polaren organischen
 25 Lösungsmittel, wie Aceton, Methyläthylketon, Dimethylform-
 amid, Dimethylacetamid oder niedere Alkohole mit 1 bis 4
 C-Atomen oder Gemischen der angegebenen Lösungsmittel. Man
 arbeitet über 1/2 bis 12 Stunden bei Temperaturen zwischen
 0° und 140° C, bevorzugt 50° bis 100° C. Bei der anschlies-
 sende Behandlung des Reaktionsproduktes mit Wasser soll
 30 möglichst ein pH-Wert unter 9 eingestellt werden, um Salz-
 bildung der Sulfamoylfunktion zu vermeiden.

Die Ausgangsstoffe der Formel IX erhält man durch Umset-
 35 zung eines Halogenketons der Formel XV



5 wobei Hal vorzugsweise Brom oder Jod bedeutet, mit literaturbekannten Verbindungen der Formel XVI



15 worin Z vorzugsweise S oder O bedeutet. Dabei arbeitet man unter Verwendung der bei der Cyclokondensation beschriebenen Basen in den dort genannten Lösungsmitteln, vorteilhaft unter milderer Temperaturbedingungen zwischen -10° und $+60^\circ$ C, vorzugsweise aber zwischen $+10^\circ$ und $+40^\circ$ C. Man kann die Herstellung von IX und deren Cyclokondensation zu I auch ohne Isolierung der Verbindungen IX in eine Eintopfreaktion ablaufen lassen.

20

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I, bei denen R^3 niederes Alkyl bedeutet, können auch durch Alkylierung der unsubstituierten Sulfamoylgruppe in üblicher Weise erhalten werden. Für die Alkylierungsreaktion verwendet man übliche Alkylierungsmittel der Formel R^3-X , worin X beispielsweise für Brom, Jod, Chlor, $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{SO}_2\text{OR}^3$ oder $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ steht.

25

30 Bei der Alkylierung arbeitet man in Wasser, vorzugsweise jedoch in polaren organischen Lösungsmitteln wie einem anderen Alkohol mit 1 bis 4 C-Atomen, in Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder einem Mono-, Triäthylenglykolmono- oder -dimethyl- bzw. -äthyläther bei Temperaturen zwischen -20° und $+50^\circ$ C, vorzugsweise zwischen $+15^\circ$ und $+35^\circ$ C, wobei man über einen Zeitraum von 5 bis 72 Stunden reagieren lässt. Als Base zur

35

Säurebindung verwendet man vorzugsweise Karbonate, Alkoholate oder Hydroxide des Natriums oder Kaliums.

Die wichtigsten erfindungsgemässen Verbindungen sind diejenigen der allgemeinen Formel I, in denen der Substituent X für Brom oder Chlor, bevorzugt für Chlor, steht, R^3 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl, bevorzugt Wasserstoff, bedeutet, R^2 für Wasserstoff, Methyl oder Äthyl steht, R^1 Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy in Position 4 oder 5 des Heterocyclus, bevorzugt aber Wasserstoff bedeutet und Y für Sauerstoff oder Schwefel steht.

Erfindungsgemäss können ausser den in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Substanzen auch die nachfolgend aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I dargestellt werden:

1. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbzoyl)-benzo/b/furan.
2. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbzoyl)-benzo/b/furan.
- 20 3. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbzoyl)-benzo/b/furan.
4. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbzoyl)-2-methylbenzo/b/furan.
5. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbzoyl)-2-methylbenzo/b/furan.
6. 2-Methyl-3-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbzoyl)-benzo/b/furan.
- 25 7. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbzoyl-5-methoxybenzo/b/furan.
8. 2-Äthyl-3-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbzoyl)-benzo/b/furan.
- 30 9. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbzoyl)-2-propylbenzo/b/furan.
10. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbzoyl)-2-isopropylbenzo/b/furan.
11. 2-Butyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbzoyl)-benzo/b/furan.
12. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbzoyl)-3-methylbenzo/b/furan.
- 35 13. 2-(4-Brom-3-sulfamoylbzoyl)-benzo/b/furan.
14. 2-(3-Sulfamoyl-4-trifluormethylbzoyl)-benzo/b/furan.
15. 3-Äthyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbzoyl)-benzo/b/furan.

16. 2-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-3-methylbenzo/b7thiophen.
17. 2-(4-Chlor-3-propylsulfamoylbenzoyl)-3-methylbenzo/b7thiophen.
- 5 18. 2-(4-Chlor-3-isopropylsulfamoylbenzoyl)-3-methylbenzo/b7thiophen.
19. 2-(3-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoyl)-3-methylbenzo/b7thiophen.
20. 3-Äthyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 10 21. 3-Äthyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxybenzo/b7thiophen.
22. 3-Methyl-2-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
23. 3-Äthyl-2-(4-chlor-3-isopropylsulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 15 24. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
25. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
26. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
27. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-isopropylbenzo/b7thiophen.
- 20 28. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
29. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 25 30. 5-Chlor(-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
31. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
32. 2-Methyl-3-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 30 33. 3-(3-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thiophen.
34. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxy-3-methylbenzo/b7thiophen.
35. 2-Äthyl-3-(4-brom-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7thiophen.
- 35 36. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-indol
37. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylindol
38. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1-methylindol

39. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
40. 1-Äthyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylindol.
41. 3-Äthyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1-methylindol.
42. 3-Äthyl-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-indol.
- 5 43. 2-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
44. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxy-3-methylindol.
45. 5-Äthoxy-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylindol.
46. 2-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
47. 2-(4-Chlor-3-propylsulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
- 10 48. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-indol.
49. 1-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
50. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
51. 3-(4-Brom-3-sulfamoylbenzoyl)-1,2-dimethylindol.
52. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol.
- 15 53. 5-Äthoxy-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1,3-dimethylindol.
54. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methyl-1-propylindol.
55. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
56. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-1,2-dimethylindol.
- 20 57. 1,2-Dimethyl-3-(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoyl)-indol.
58. 5-Äthoxy-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
- 25 59. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxybenzo/b7furan.
60. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxybenzo/b7furan.
61. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxybenzo/b7furan.
- 30 62. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxybenzo/b7furan.
63. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-6-methoxybenzo/b7furan.
64. 2-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-6-methoxybenzo/b7furan.
- 35 65. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methoxybenzo/b7furan.
66. 2-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-5-methoxy-

- benzo/b7furan.
67. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-4-methoxy-
benzo/b7furan.
68. 5-Äthoxy-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan.
5. 69. 6-Äthoxy-2-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan.
70. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxy-
benzo/b7furan.
71. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-6-methoxy-
benzo/b7furan.
- 10 72. 2-Äthyl-5-äthoxy-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-
benzo/b7furan.
73. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-7-
methoxybenzo/b7furan.

15 Die Verfahrensprodukte sind wertvolle Arzneimittel und
ursachen eine sehr gute, den Harnsäurespiegel des Blute
senkende Wirkung, die insbesondere durch eine urikosuri
Wirkung hervorgerufen wird.

20 Es ist bekannt, dass die meisten der zur Behandlung uri-
pathischer Krankheitsbilder verwendeten Arzneimittel üb-
keine salidiuretische Wirkkomponente verfügen. Die erfi-
dungsgemässen Verbindungen zeichnen sich dagegen durch
eine erwünschte gute diuretische und saluretische Wirks-
keit aus, und sind somit den vorbekannten urikosurische
25 Mitteln überlegen.

Die urikosurische Wirkung der neuen Verfahrensprodukte
wurde an der Oxonat behandelten Ratte in einer Einheits-
30 dosis von 50 mg/kg per os bestimmt. Sie zeigen dabei di-
antiurikopathische Wirksamkeit bekannter Handelspräpara-
des Probencid-Typs und des Benzbromaren-Typs.

Die salidiuretische Wirkung der erfindungsgemässen Ver-
35 bindungen wurde an der Ratte in einer Einheitsdosis von
50 mg/kg per os bestimmt. Sie erreichen dabei die sali-
diuretische Aktivität bekannter Handelspräparate wie di

des Chlorthalidons. Darüber hinaus zeichnen sich die neuen Verfahrenserzeugnisse durch eine lang anhaltende Wirkungs-
dauer aus, wodurch die Präparate ebenfalls zur Behandlung
hypertoner Zustände am Menschen geeignet sind. Dabei kann
5 man sie mit einem Antihypertonikum kombinieren.

Als therapeutische Zubereitung der neuen Verbindungen kom-
men vor allem Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien
sowie auch Ampullen zur parenteralen Verabreichung (i.v.,
10 s.c. und i.m.) in Frage.

Die therapeutische Einheitsdosis liegt zwischen 5 und
1000 mg, vorzugsweise 10 bis 500 mg pro Tablette.

15 Diese Zubereitungen können speziell bei der Behandlung des
Bluthochdrucks ausser den üblichen Füll- und Trägerstoffen
noch ein Antihypertensivum, wie beispielsweise Reserpin,
Hydralazin, Guanethidin, α -Methyldopa, ein β -Sympathiko-
lytikum oder Chloridin enthalten.

20 Ausserdem sind therapeutische Kombinationspräparate mit
kaliumretinierenden Verbindungen, wie Aldosteronantagoni-
sten, z.B. Spironolacton, oder Pseudoaldosterinantagoni-
sten, wie Triamteren oder Amilorid, von Interesse. Weiter-
25 hin kommt K^+ -Substitution in verschiedenen Anwendungsfor-
men, z.B. Dragees, Tabletten, Brausetabletten, Säften u.a.
in Frage.

Von therapeutischem Interesse können ebenfalls Kombinati-
30 onen der erfindungsgemässen Verbindungen mit einem anderen
antihyperurikämisch wirksamen Mittel sein, das besonders
über eine Hemmung der Xanthinoxidase zu einer Verstärkung
der antiurikopathischen Effekte führt. Eine gegebenenfalls
erwünschte Verstärkung der salidiuretischen Wirksamkeit
35 kann durch Kombination der erfindungsgemässen Verbindun-
gen mit einem Salidiuretikum erzielt werden.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Schmelz- und Zersetzungspunkte der Ausführungsbeispiele nicht korrigiert.

Beispiel 1:

5 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan

10 g gepulvertes 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid, dargestellt aus 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoesäure und Thionylchlorid (Schmp. 166° C), werden in 70 ml wasserfreies Chlorbenzol eingetragen, anschliessend 6,32 g 2-Äthylbenzo/b7furan zugesetzt und das Reaktionsgemisch auf 0° C abgekühlt. Nach Zugabe von 11,4 g wasserfreiem Aluminiumchlorid hält man die Reaktion durch Aussenkühlung auf 5° bis 10° C, rührt sodann 5 Stunden bei 15° C und giesst das
15 Gemisch in eine Suspension aus 200 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure. Nach Extraktion mit Essigester und Waschen mit Wasser rührt man die organische Phase 6 Stunden mit einer verdünnten NaHCO₃-Lösung vom pH 8,5, trocknet über Magnesiumsulfat und erhält nach Verdampfen ein hellgelbes bis
20 farbloses viskoses Öl, das unter Petroläther zur Kristallisation kommt. Farblose Kristalle, Schmp. 170° - 172° C (aus wenig Methanol).

Beispiel 2:

25 2-Äthyl-3-(3-butylsulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 10 g 3-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoylchlorid und 5,1 g 2-Äthylbenzo/b7furan in Gegenwart von 9,4 g Aluminiumchlorid als farbloses bis schwach gelbes viskoses Öl.
30

Beispiel 3:

2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-5-methylbenzo/b7furan

35 erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 6,2 g 2-

Äthyl-5-methylbenzo/b7furan in Gegenwart von 11,4 g Aluminiumchlorid. Farblose Kristalle vom Schmp. 147° - 150° C (aus Methanol).

5 Beispiel 4:

2-Äthyl-5-chlor-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan

10 erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 7,06 g 2-Äthyl-5-chlorbenzo/b7furan in Gegenwart von 11,4 g Aluminiumchlorid. Farblose Kristalle, Schmp. 130° - 133° C.

15 Beispiel 5:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan

20 erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 10,1 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 5,8 g 2-Methylbenzo/b7furan in Gegenwart von 11,4 g Aluminiumchlorid. Nach Verdampfen des Extraktionsmittels rührt man den Rückstand unter Diisopropyläther und filtriert den Feststoff ab. Farblose Kristalle, Schmp. 183° C (aus Methanol).

25 Beispiel 6:

2-Äthyl-3-(4-chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan

30 erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 10,7 g 4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoylchlorid und 6,4 g 2-Äthylbenzo/b7furan als amorphem Feststoff vom Erweichungspunkt 63° C.

35 Beispiel 7:

2-Äthyl-3-(4-brom-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift

aus 10,9 g 4-Brom-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 6 g 2-Äthylbenzo/b7furan in Gegenwart von 11,7 g Aluminiumchlorid. Farblose Kristalle, Schmp. 202° - 206° C (Äther).

5 Beispiel 8:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan

a) 2-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-benzo/b7furan

10 Zu einer Natriummethylatlösung, dargestellt aus 3,13 g Natrium und 170 ml Methanol, tropft man unter N₂-Schutz rasch 16,6 g Salicylaldehyd, destilliert sodann das Lösungsmittel ab und schlämmt den Rückstand in 150 ml was-

15 serfreiem Toluol auf. Zu dem Gemisch gibt man 38 g 2-Brom-4'-chlor-3'-nitroacetophenon in 100 ml Toluol unter Rührung zu und kocht anschliessend 3 Stunden am Rück-

flusskühler. Nach dem Stehenlassen bei Raumtemperatur über Nacht destilliert man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 132° C.

20

b) 2-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-benzo/b7furan

37 g 2-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-benzo/b7furan werden unter Rührung in einer Mischung aus 500 ml 50%iger wässriger Essigsäure, 250 ml Äthanol und 90 g gepul-

25 verter Nickel-Aluminium-Legierung (1 : 1) 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach Filtration des Metallpulvers destilliert man das Lösungsmittel ab, versetzt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mit Essigsäureäthyl-

30 ester. Nach Vertreiben des Lösungsmittels erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 137° C (aus Isopropanol):

c) 2-(4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl)-benzo/b7furan

35 3 g 2-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-benzo/b7furan werden in 10 ml Eisessig und 5 ml H₂O aufgeschlämmt und sodann mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Bei 0° bis 5° C tropft man unter Rührung eine Lösung von 1 g Natriumnitrit in 4 ml Wasser unter die Oberfläche. Das Reak-

tionsgemisch wird sodann portionsweise in eine Mischung aus 2,3 g $\text{CuCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ in 70 ml SO_2 -gesättigte Eisessiglösung eingetragen und nach 20 Minuten Rührung das Volumen mit Wasser verdoppelt. Man rührt 45 Minuten nach, filtriert die Kristalle ab und trocknet. Schmp. 131°C (Zers.)

d) 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/furan
3,3 g 2-(4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl)-benzo/b/furan werden in 19 ml 25%ige wässrige Ammoniaklösung eingetragen und nach Stehenlassen über Nacht die Flüssigkeit abdestilliert. Nach Zugabe von Wasser stellt man mit verdünnter HCl auf pH 6, rührt 30 Minuten nach und kristallisiert aus wenig Eisessig. Farblose Kristalle, Schmp. 181°C .

Beispiel 9:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b/thiophen

20 5,1 g gepulvertes 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid werden in eine Lösung aus 3 g Benzo/b/thiophen in 50 ml wasserfreiem Toluol eingetragen und anschliessend unter Rührung mit 12 g Titan-tetrachlorid versetzt. Man rührt 15 Min. bei Raumtemperatur, erhitzt sodann etwa 15 Minuten zum Sieden, kühlt ab und giesst auf eine Wasser-Eis-Suspension. Nun extrahiert man mit 70 ml Essigester, trennt die organische Phase ab und rührt diese 5 Stunden mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung vom pH 8,5. Nach Abtrennen der organischen Phase und deren Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand unter Toluol zur Kristallisation gebracht. Schmp. $154^\circ - 156^\circ \text{C}$.

Beispiel 10:

35 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol

a) 2,5 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid werden in 25 ml Dichloräthan aufgeschlämmt und portionsweise un-

ter Rührung zu einer Suspension von 2,7 g Aluminiumchlorid in 25 ml Dichloräthan gegeben, wobei die Temperatur durch Aussenkühlung zwischen -10°C und 0°C gehalten wird. Die erhaltene klare Lösung rührt man
5 1 Stunde bei $+5^{\circ}\text{C}$, erwärmt sodann auf 30°C und gibt sodann eine Lösung von 1,3 g 2-Methylindol in 25 ml Dichloräthan zu, wobei die Temperatur zwischen 30° und 40°C gehalten wird. Die Reaktionsmischung wird auf etwa 10°C gekühlt, sodann mit Eiswasser zersetzt und
10 zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen rührt man 8 Stunden mit wässriger Natriumbicarbonatlösung vom pH 8 - 9, wäscht diese mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und vertreibt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand
15 wird mit Diisopropyläther gerührt und der kristalline Feststoff abfiltriert. Schmp. $258^{\circ} - 260^{\circ}\text{C}$.

b) 3,1 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoesäure-N,N-dimethylamid, dargestellt aus 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und
20 wässriger Dimethylaminlösung (Schmp. 143°C) werden zusammen mit 0,8 g 2-Methylindol und 0,7 ml Phosphoroxichlorid unter Rührung und Ausschluss von Luftfeuchtigkeit über 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Man stellt mit 2N NaOH alkalisch, rührt 40 Stunden bei Raumtemperatur, bringt sodann auf pH 7 bis 8 und filtriert die
25 Kristalle ab. Schmp. $257^{\circ} - 260^{\circ}\text{C}$.

c) In eine Lösung von 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzonitril, dargestellt durch Rückfluss von 4-Chlor-3-sulfamoylbenzamid in Phosphoroxichlorid (Schmp. 199°C) und
30 6,06 g 2-Methylindol in 80 ml wasserfreien Diäthylenglykoldimethyläther leitet man 5 Stunden bei $15^{\circ} - 20^{\circ}\text{C}$ einen Strom Chlorwasserstoffgas ein und lässt das Gemisch 72 Stunden bei $10^{\circ} - 15^{\circ}\text{C}$ stehen. Durch Eingies-
35 sen des Reaktionsgemisches in Essigester scheidet sich das 4'-Chlor-3'-sulfamoylphenyl-2-methyl-3-indolylketonimin-hydrochlorid kristallin ab. Schmp. 320°C .

9 g Ketonimin-hydrochlorid werden in 100 ml heissem Wasser gelöst, nach Zugabe von wässrigem Ammoniak unter Rührung bei 50° - 60° C hydrolysiert und das kristalline 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol abfiltriert. Schmp. 252° - 257° C.

d) Zu einer Lösung von Methylmagnesiumjodid, dargestellt aus 3,28 g Magnesiumspänen in 80 ml wasserfreiem Äther und 22,5 g Methyljodid, fügt man rasch eine Lösung von 17 g 2-Methylindol in 200 ml Tetrahydrofuran und erhitzt ca. 15 Minuten zum Rückfluss. Sodann lässt man rasch eine Lösung von 15,75 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid in 100 ml Tetrahydrofuran zufließen, erhitzt weitere 14 Stunden am Rückflusskühler, kühlt ab und giesst in eine Lösung aus 20 g Ammoniumchlorid in 200 ml Wasser. Nach Zugabe von 350 ml Essigester rührt man 10 Minuten, filtriert das in homogene Gemisch über eine Klärschicht, trennt sodann die organische Phase ab und trocknet nach einmaligem Waschen mit Wasser über Magnesiumsulfat. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels suspendiert man den kristallinen Rückstand in Diisopropyläther und filtriert die Kristalle ab. Schmp. 255° - 259° C.

e) Die nach den Methoden a) bis d) dargestellten Proben des 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindols zeigen identische IR-Spektren und depressionslose Mischschmelzpunkte.

Beispiel 11:

3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methylindol
erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vorschrift aus 2,68 g 4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoylchlorid und 1,3 g 2-Methylindol in Gegenwart von 2,7 g Aluminiumchlorid in Dichloräthan. Farblose Kristalle, Schmp. 246° C.

Beispiel 12:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2,5-dimethylindol

erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vorschrift aus 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und
5 7,8 g 2,5-Dimethylindol in Dichloräthan in Gegenwart von
12 g Aluminiumchlorid. Schmp. 248° - 250° C.

Beispiel 13:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-1,2-dimethylindol

10 erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vorschrift aus 10 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und
6,53 g 1,2-Dimethylindol in Dichloräthan in Gegenwart von
12 g Aluminiumchlorid. Nach Behandeln mit Isopropanol erhält man Kristalle vom Schmp. 247° - 249° C.

15

Beispiel 14:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan

I a) 8 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzonitril und 12 g Nickel-
20 Aluminium-Legierung (1 : 1) werden in 120 ml 75%iger
wässriger Ameisensäure 2 Stunden am Rückflusskühler
gekocht, sodann heiss abfiltriert und das unumgesetzte
Metallpulver mehrfach mit heissem Methanol nachgewaschen.
25 Nach dem Einengen versetzt man mit Wasser
und filtriert den kristallinen 4-Chlor-3-sulfamoylbenzaldehyd
(Schmp. 162° - 164° C) ab.

b) 6 g (0,03 Mol) 2-Brombenzo/b7furan werden in 20 ml Di-
äthyläther gelöst und auf einmal zu einer auf -70° ab-
30 gekühlten Lösung von 0,033 Mol n-Butyllithium in
150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Man rührt
etwa 5 Minuten nach und gibt nun in kleinen Portionen
eine Mischung von 2,2 g (0,01 Mol) 4-Chlor-3-sulfamoyl-
benzaldehyd in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu,
35 wobei das Reaktionsgemisch bei -40° bis -70° C gehalten
wird. Man rührt 20 Min. bei -40° C, rührt sodann
30 Stunden bei Zimmertemperatur und 6 weitere Stunden

5 bei +50° C und behandelt das Gemisch anschliessend unter Eiskühlung mit 10 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Der Niederschlag wird abfiltriert mehrfach mit Essigester gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft. Farblose Kristalle, Zersetzungspunkt 148° C.

10 c) 1,69 g (0,05 Mol) 4-Chlor-3-sulfamoylphenyl-2'-benzo/b7furan-carbinol werden in 40 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 6 g aktivem Mangandioxid 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert das anorganische Material ab, wäscht einmal mit Acetonitril nach, engt unter vermindertem Druck ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Eisessig um. Farblose Kristalle, Schmp. 170° - 172° C.

20 II) Zu einer wie unter I b) dargestellten Lösung von 2-Benzo/b7furyllithium in Tetrahydrofuran fügt man eine Mischung aus 2,16 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzonitril in 50 ml absol. Tetrahydrofuran und erhitzt unter Stickstoffschutz und guter Rührung 18 Stunden am Rückflusskühler. Sodann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit 2N HCl sauer gestellt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, extrahiert das Öl mit 100 ml Essigester, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man ein schwach gelbes Öl, das in 20%iger wässriger KOH 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und sodann in eine gute gerührte, gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung getropft. Man saugt ab und kristallisiert aus wenig Eisessig um.

35 Farblose Kristalle, Schmp. 167° - 170° C.

III; 4 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon werden



zusammen mit 1,63 g Salizylaldehyd in Gegenwart von
2,9 g unter wasserfreien Bedingungen gemahlenen Ka-
liumcarbonat 2 Stunden unter Rührung und unter Aus-
schluss von Feuchtigkeit in 50 ml wasserfreiem Dime-
thylformamid auf 80° C gehalten. Nach dem Abkühlen
giesst man in ein Gemisch aus Eiswasser und über-
schüssiger Salzsäure, extrahiert mit Essigester und
trocknet über Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des
Lösungsmittels bringt man unter Diisopropyläther und
unter Isopropanol zur Kristallisation, Schmp. 152° -
156° C. Umkristallisation aus Eisessig nach Klärung
mit Aktivkohle liefert farblose Kristalle vom Schmp.
167° - 170° C.

15 Beispiel 15:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbzoyl)-3-methyl-benzo[\bar{b}]thiophen

erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift
aus 2,5 g 4-Chlor-3-sulfamoylbzoylchlorid, 1,6 g 3-
Methyl-benzo[\bar{b}]thiophen und 3 g Aluminiumchlorid in 50 ml
Chlorbenzol. Farblose Kristalle, Schmp. 210° C.

Beispiel 16:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbzoyl)-3-methylindol

erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vor-
schrift aus 10,0 g 4-Chlor-3-sulfamoylbzoylchlorid,
5,1 g 3-Methylindol in Gegenwart von 10,4 g Aluminium-
chlorid. Farblose Kristalle aus Isopropanol, Schmp. 205° C.

30 Beispiel 17:

3-(4-Chlor-3-sulfamoylbzoyl)-2-methylbenzo[\bar{b}]furan

a) 3-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-2-methylbenzo[\bar{b}]furan
4,4 g 4-Chlor-3-nitrobenzoylchlorid und 2,6 g 2-Methyl-
benzo[\bar{b}]furan werden in 50 ml Chlorbenzol gelöst, auf
0° C gekühlt, und nach Zugabe von 4 g wasserfreiem Alu-
miniumchlorid 1 Stunde bei 0° bis 5° C gerührt. Nach

dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur giesst man auf Eiswasser, extrahiert mit mehrfach Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und rührt intensiv mit einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung (pH 8 - 9) bis zum Verschwinden der geringen Anteile an 4-Chlor-3-nitrobenzoylchlorid. Man trocknet über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und bringt den Rückstand unter Äther zur Kristallisation. Schmp. 122°C .

b) 3-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan

erhält man analog der in Beispiel 8 b) angegebenen Vorschrift aus 3,2 g 3-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan mit 9,6 g Nickel-Aluminium-Legierung (1 : 1). Schmp. 103°C .

c) 3-(4-Chlor-3-chlorsulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan

erhält man analog der in Beispiel 8 c) angegebenen Vorschrift aus 3-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan. Farblose Kristalle, Schmp. 138°C .

d) 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan

erhält man durch Umsetzung von 2,3 g 3-(4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan in einer Mischung aus 20 ml Methanol und 10 ml wasserfreiem Ammoniak. Nach dem Stehenlassen über Nacht destilliert man das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf und filtriert ab. Farblose Kristalle aus wenig Äthanol, Schmp. $180^\circ - 183^\circ \text{C}$.

Beispiel 18:

2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxybenzo/b7furan

a) 2-(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-7-methoxybenzo/b7furan

2 g KOH werden in 50 ml Methanol gelöst, versetzt sodann mit einer Lösung aus 5,4 g 2-Hydroxy-3-methoxy-

benzaldehyd und anschliessend mit einer Suspension aus
10 g 2-Brom-4'-chlor-3'-nitroacetophenon in 75 ml Me-
thanol. Man kocht 6 Stunden am Rückflusskühler, rührt
über Nacht bei Raumtemperatur und saugt die Kristalle
5 ab. Schmp. 136° C (aus Essigester).

b) 2-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-7-methoxybenzo/b7furan
erhält man analog der in Beispiel 8 b) angegebenen Vor-
schrift aus 2,2 g 2-(4-chlor-3-nitrobenzoyl-7-methoxy-
10 benzo/b7furan und 6,6 g Nickel-Aluminium-Legierung
(1 : 1). Farblose Kristalle, Schmp. 180° C (aus Äthanol).

c) 2-(4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl)-7-methoxy-
benzo/b7furan
15 erhält man analog der in Beispiel 8 c) angegebenen Vor-
schrift aus 2-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-7-methoxy-
benzo/b7furan. Schmp. 143° - 145° C.

d) 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxy-
20 benzo/b7furan
erhält man analog der in Beispiel 8 d) angegebenen Vor-
schrift aus 2-(4-Chlor-3-chlorsulfamoylbenzoyl)-7-
methoxybenzo/b7furan und 25%iger wässriger Ammoniaklö-
sung. Schmp. 167° - 171° C.

25

Beispiel 19:

3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methyl-
benzo/b7furan

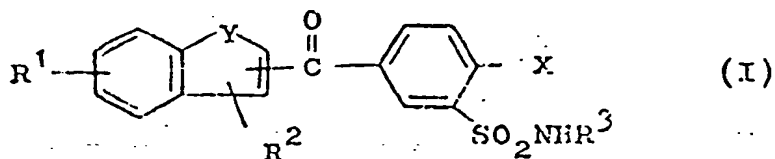
30 erhält man durch Behandlung von 4,5 g 3-(4-Chlor-3-chlor-
sulfonylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan mit einem Gemisch
aus 20 ml Methanol und 30 ml 40%iger wässriger Methy-
aminlösung über 12 Stunden bei Raumtemperatur, anschlies-
sendem Abdampfen des Lösungsmittels, Zugabe von Wasser
35 und Filtration der Kristalle. Schmp. 146° C.

Beispiel 20:3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo[b]thiophen

- 5 erhält man analog der in Beispiel 10 a) angegebenen Vorschrift aus 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid und 2-Methylbenzo[b]thiophen in Dichloräthan in Gegenwart von Aluminiumchlorid.



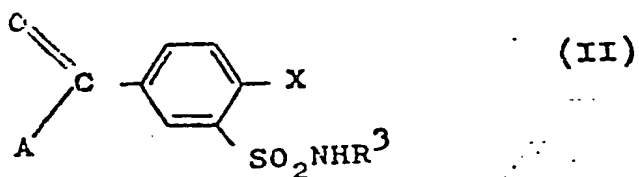
1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



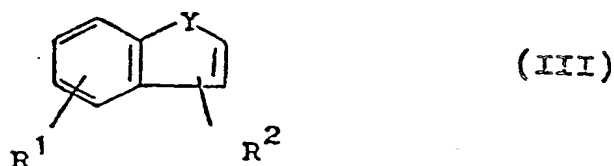
10 worin R^1 Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Methoxy oder Äthoxy, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, X ein Halogenatom, Methyl oder Tri-
fluormethyl und Y Sauerstoff, Schwefel oder NR^4 bedeuten, wobei R^4 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht.

- 15 2. 2-Äthyl-3-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan.
3. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7furan.
- 20 4. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
5. 3-(4-Chlor-3-methylsulfamoylbenzoyl)-2-methylindol.
6. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-benzo/b7furan.
- 25 7. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-7-methoxy-benzo/b7furan.
8. 3-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-2-methylbenzo/b7thio-phen.
- 30 9. 2-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-3-methylbenzo/b7thio-phen.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
35 a) Verbindungen der allgemeinen Formel II

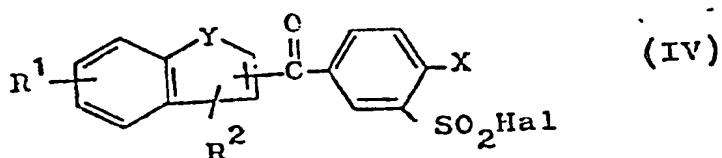


5 worin R^3 und X die angegebene Bedeutung besitzen und
 A für Halogen, Acyloxy, Hydroxy oder NR_2 steht und
 Wasserstoff, niederes Alkyl oder Phenyl bedeutet, mit
 einer heterocyclischen Verbindung der allgemeinen
 10 Formel III,



15 worin R^1 , R^2 und Y die angegebene Bedeutung besitzen,
 in Gegenwart einer Lewis-Säure oder Protonen-
 säure umsetzt,

20 b) Verbindungen der allgemeinen Formel IV



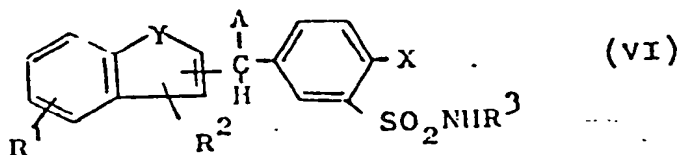
25 worin R^1 , R^2 , X und Y die angegebene Bedeutung be-
 sitzen und Hal für Halogen steht, mit einem Amin der
 allgemeinen Formel V



30 worin R^3 die angegebene Bedeutung hat, umsetzt oder

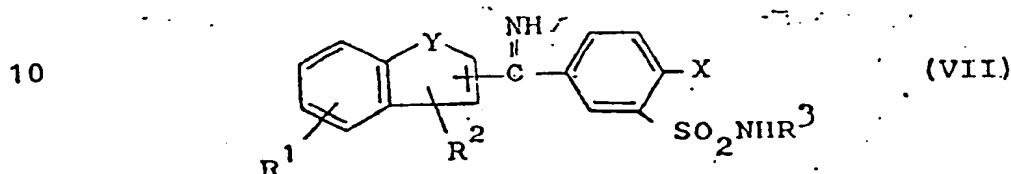
c) Verbindungen der allgemeinen Formel VI

35



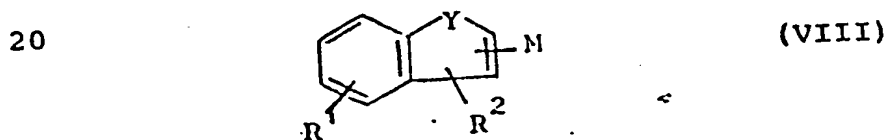
5 worin R¹ bis R³, A, X und Y die angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Oxidationsmittel behandelt,

d) Verbindungen der allgemeinen Formel VII



10 worin R¹ bis R³, X und Y die obige Bedeutung haben,
15 gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze
der Hydrolyse unterwirft,

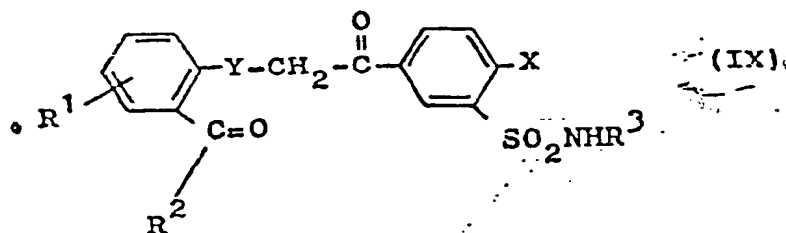
e) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



20 worin R¹ bis R² die angegebene Bedeutung besitzen,
25 M für Li, MgHal, CdHal, HgHal, or HgOCOCH₃ steht,
und Y neben der angegebenen Bedeutung auch diejenige von NM besitzen kann,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt,
worin A neben der angegebenen Bedeutung auch für
30 einen 2-Mercaptopyridylrest stehen kann,
oder

f) Verbindungen der allgemeinen Formel IX

35



5

cyclisiert und gegebenenfalls die nach a) bis f) erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^3 Wasserstoff bedeutet, anschliessend alkyliert.

10

11. Pharmazeutische Präparate mit urikosurischer, hypourikämischer und salidiuretischer Wirkung, bestehend aus bzw. enthaltend eine Verbindung gemäss Anspruch 1.

15 12. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate mit urikosurischer, hypourikämischer und salidiuretischer Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung gemäss Anspruch 1 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägern und/oder Stabilisatoren in eine für therapeutische Zwecke geeignete Anwendungsform
20 bringt.

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Senkung des Harnsäurespiegels des Blutes und zur Bekämpfung
25 des Bluthochdrucks.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	<u>NL - C - 108 331 (J.R.GEIGY)</u> * Spalte 1, Absatz 2, Spalten 10-12; Patentansprüche *	1, 11-13	C 07 D 307/ C 07 D 209/ C 07 D 333/ A 61 K 31/ A 61 K 31/ A 61 K 31/
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			C 07 D 307/ C 07 D 333/ C 07 D 209/
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hinweis O: nichtschriftliche Offenlegung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrundeliegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Familie, Übereinstimmung mit dem Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche		Prüfer
Den Haag	20-09-1978		ALLARD